



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(10) Identifikator
dokumenta:

HR P20060021 A2

HR P20060021 A2

(12) **PRIJAVA PATENTA**

(51) MKP:

A61K 31/397 (2006.01)
A61K 31/135 (2006.01)
A61K 47/44 (2006.01)

(21) Broj prijave u HR:

P20060021A

(22) Datum podnošenja prijave patenta u HR:

17.01.2006.

(43) Datum objave prijave patenta u HR:

28.02.2006.

(86) Broj međunarodne prijave:

PCT/EP04/008552

Datum podnošenja međunarodne prijave

08.07.2004.

(87) Broj međunarodne objave:

WO 05/013972

Datum međunarodne objave

17.02.2005.

(31) Broj prve prijave: 03291797.3

(32) Datum podnošenja prve prijave: 18.07.2003.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: EP

(71) Podnositelj prijave:

Aventis Pharma S.A., 20 Avenue Raymond Aron, 92160 Antony, FR

(72) Izumitelji:

Sophie Cote, 22 rue Pasteur, 92160 Antony, FR

Maria Teresa Peracchia, 18 rue Cuvier, 75005 Paris, FR

Valérie Bobineau, 6 allée Madeleine, 91370 Verrieres Le Buisson, FR

(74) Punomoćnik:

CPZ - CENTAR ZA PATENTE d.d., ZAGREB, HR

(54) Naziv izuma:

EMULGIRAJUĆI SUSTAVI KOJI SADRŽE DERIVATE AZETIDINA

(57) Sažetak:

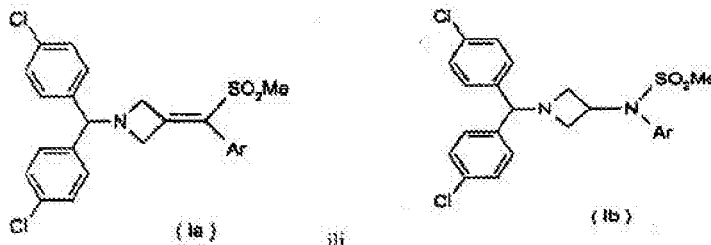
Emulgirajući sustavi koji sadrže derivate azetidina. Prikazani izum se odnosi na nove formulacije derivata azetidina za oralnu primjenu.

HR P20060021 A2

OPIS IZUMA

Prikazani izum se odnosi na stabilne formulacije derivata azetidina.

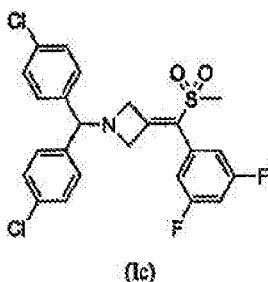
- 5 Derivati azetidina koji se koriste u farmaceutskim pripravcima prema izumu mogu se prikazati općom formulom (Ia) ili (Ib):



u kojoj Ar označava aromatsku or heteroaromatsku skupinu po izboru supstituiranu s jednom ili više skupina (C₁-C₄) alkil, halogen, NO₂, CN, (C₁-C₄)alkoksi ili OH.

- 10 U definiciji derivata azetidina kako je gore navedeno, aromatska skupina podrazumijeva pojedinačno fenil ili naftil skupinu, heteroatomska skupina podrazumijeva piridil, furil, tienil, tiazolil, imidazoil ili oksazolil skupinu, a halogen podrazumijeva fluor, klor, brom ili jod.

- 15 Spoj (Ic) prikazan dolje, je specifičan primjer azetidina opće formule (Ia):



U patentnim prijavama WO 00/15609, WO 01/64633, WO 00/64634 i WO 99/01451, opisani su derivati azetidina opće formule (Ia) ili (Ib) i njihove objave. Točnije, navedeni derivati azetidina su posebno povoljni zbog njihovog velikog afiniteta prema kanabinoidnim receptorima i to posebno prema CBI-tip receptorima.

- 20 Na nesreću, derivati azetidina su proizvodi vrlo slabe topivosti u vodi. Sve do sada, predviđala se primjena derivata azetidina opće formule (Ia) ili (Ib), oralnim putem, u obliku tableta u formulacijama koje između ostalog sadrže celulozu, laktozu i ostale ekscipijense. Naravno, takve formulacije nisu uvijek dovoljno prikladne u odnosu na proizvode topive u vodi, zbog svoje izuzetno niske bioraspoloživosti.

- 25 Brojni dokumenti opisuju sustave prikladne za solubilizaciju i/ili poboljšanje bioraspoloživosti hidrofobnih aktivnih sastojaka. Naravno, ispitani sustavi su se do sada pokazali neučinkovitim za pripremu farmaceutskih pripravaka koji sadrže derivate azetidina navedene u ranijem tekstu koji bi bili stabilni i bioraspoloživi i u kojima bi derivat azetidina bio solubiliziran u učinkovitoj koncentraciji.

- 30 Točnije, J. Pharm Sciences, 89(8), 967 (2000) i Pharmaceutical Technology Europe, p. 20, September 2000 spominju formulacije aktivnih sastojaka koji su slabo topivi u vodi, u trigliceridima srednjeg lanca. Naravno, ispitivanja provedena na formulacijama na bazi Miglyol[®]-a su dala nedovoljne rezultate sa stanovišta njihove bioraspoloživosti.

- 35 Nadalje, međunarodna prijava WO 95/24893 opisuje pripravke koji sadrže probavljiva ulja, lipofilne poršinski aktivne tvari i hidrofilne površinski aktivne tvari namjenjene za formuliranje hidrofobnih aktivnih sastojaka i za poboljšanje njihove bioraspoloživosti. Međunarodna patenta prijava PCT/FR02/04514 prikazuje da su ranije navedeni derivati azetidina u takvim formulacijama previše slabo bioraspoloživi. Točnije, takve formulacije derivata azetidina u Miglyol[®]/Capryol[®]/Cremophor[®] sustavu su nedostatne in vivo sa farmakokinetičkog stanovišta.

- 40 Sada je pronađeno, te to predstavlja predmet prikazanog izuma, da je moguće pripremiti kemijski i fizikalno stabilan farmaceutski pripravak koji sadrži derivat opće (Ia) ili (Ib), po izboru u kombinaciji sa nekim drugim aktivnim sastojkom koji može pojačati učinke derivata azetidina opće formule (Ia) ili (Ib), u sustavu koji sadrži:

- (i) fosfolipid solubiliziran u tekućem otapalu, ili
- (ii) kombinaciju Miglyol, Capryol i Cremophor.

5 Naravno, pronađeno je da formulacije spoja (Ia) ili (Ib) sa fosfolipidom omogućavaju postizanje neočekivano vrlo dobrog *in vivo* farmakološko kinetičkog profila, što se tiče AUC, C_{max} i C_{max} varijabilnosti. Na isti način, te u suprotnosti s onim što je navedeno ranije u PCT/FR02/04514, primjećeno je da spoj (Ia) ili (Ib) sa mikroemulzijom dobivenom

10 preko Miglyol, Capryol i Cremophor omogućuju postizanje vrlo dobrog *in vivo* farmakološkog profila za jednog od tri ispitivana psa, sa stanovišta AUC i C_{max}. Zamijećeno povraćanje može biti jedan od razloga razočaravajućih rezultata kod druga dva psa. (vidi dodane slike).

Povoljna formulacija sadrži spoj (Ic).

15 Farmaceutska formulacija povoljno sadrži do 200 mg derivata azetidina per g.

Farmaceutski pripravak može nadalje sadržavati dodatne aditive izabrane iz skupine stabilizatora, konzervansa, sredstava za postizanje tražene viskoznosti ili sredstava koja mogu mijenjati, na primjer, organoleptička svojstva.

20 U određenim postupcima liječenja, na primjer, debljine, može biti povoljno primijeniti derivate azetidina opće formule (Ia) ili (Ib) istovremeno sa sibutraminom, što dovodi do sinergističkog učinka u smanjenju unosa hrane.

25 Sibutramine i njegovi učinci su opisani u referencama kako slijedi: WO 90/061110; D. H. RYAN i sur., Obesity Research, 3 (4), 553 (1995); H. C. JACKSON i sur., British Journal of Pharmacology, 121, 1758 (1997); G. FANGHANEL sur., Inter. J. Obes., 24 (2), 144 (2000); G. A. BRAY i sur., Obes. Res., 7(2), 189 (1999).

30 Nadalje, za ostala liječenja poput šizofrenije ili za liječenje neuroloških poremećaja poput Parkinsonove bolesti, može biti povoljno primijeniti derivate azetidina opće formule (Ia) ili (Ib) istovremeno s jednim ili više sredstava koja aktiviraju dopaminsku neurotransmisiju u mozgu. Navedena kombinacija omogućava i potenciranje učinka dopaminske monoterapije (levodopa, dopaminski agonisti i inhibitori enzima), te omogućava smanjivanje neželjenih djelovanja, posebice diskineziju.

35 Među dopaminskim agonistima, slijedeći proizvodi se mogu posebno navesti: bromocriptine (Novartis), cabergoline (Pharmacia Corp.) adrogolide (Abbott Laboratories), BAM-1110 (Maruko Seiyaku Co Ltd), Duodopa[®] (Neopharma), L-dopa, dopadose (Neopharma), CHF1512 (Chiesi), 5 NeuroCell-PD (Diacrin tic), PNU-95666 (Pharmacia & Upjohn) ropinirole (GlaxoSmithKline Beecham), pramipexole (Boehringer Ingelheim) rotigotine (Discover Therapeutics, Lohmann Therapie System), spheramine (Titan Pharmaceuticals), TV1203 (Teva pharmaceutical), undine (Polifarma).

40 Razumljivo je da pripravak sadrži, dodamo, aktivni sastojak koji nije derivat azetidina opće formule (Ia) ili (Ib) koji može pojačavati njegovo djelovanje te da može sadržavati proizvode navedene ranije u tekstu i takav pripravak spada u doseg prikazanog izuma.

45 Aktivni sastojak dobiven iz azetidina je povoljno prisutan u količini od 0.01 do 70% težinski u odnosu na ukupni pripravak.

50 Prema slijedećem aspektu, izum se odnosi na postupak pripreme pripravka koji sadrži azetidin prema prvom aspektu, u kojem se pripremi, kada je to odgovarajuće smjesa osnovnih ekscipijenata, nakon zagrijavanja, ukoliko je to neophodno u slučaju krutih ili polukrutih ekscipijenata, te zatim, ukoliko je potrebno, miješa se sa dodatnim aditivima, te se zatim dodaje derivat azetidina (Ia) ili (Ib), te kada je to odgovarajuće, aktivni sastojak koji može pojačati djelovanje derivata azetidina opće formule (Ia) ili (Ib), određenog u zahtjevu 1, te se provodi miješanje da bi se dobila homogena smjesa.

Prema slijedećem aspektu, izum se odnosi na prezentirano pakiranje koja sadrži pripravak naveden u testu te pripravak koji sadrži aktivni sastojak koji može pojačati učinak derivata azetidina (Ia) ili (Ib).

55 Aktivni sastojak prezentiranog pakiranja koji može pojačati djelovanje derivata azetidina je povoljno sibutramin.

Prema posljednjem aspektu, izum se odnosi na prezentirano pakiranje koje sadrži pripravak prema prvom aspektu te pripravak koji sadrži sredstvo koje aktivira dopaminsku neurotransmisiju u mozgu.

60 U prvim prekliničkim ispitivanjima provedenima na štakorima, oralna primjena vodene suspenzije ljekovite supstance formule (I) u 0.5% metilceluloza/0.2% tween 80 (doza 10 mg/kg) dovodi do vrlo niske bioraspoloživosti (3%). Prva uspješna formulacija je bila uporaba otopine 25 mg/mL (Ic) u Miglyol 812N, odabrana zbog veće topivosti ljekovite

supstance u uljnim komponentama (35.9 mg/mL in Miglyol 812). Nadalje, navedeni ekscipijens (trigliceridi srednjeg lanca) je poznat po svojoj probavljivosti i prihvatljivosti. Navedena formulacija je korištena za daljnja preklinička ispitivanja, dovodeći do povećane bioraspodivnosti lijekovite supstance formule (Ic) kod štakora (13 i 37% s dozama od 1 mg/kg odnosno 10 mg/kg). Naravno, u Prvoj studiji na ljudima zamijećen je važan učinak hrane i individualna varijabilnost: Maksimalno Tolerirana Doza je bila oko 100 mg pri ubrzanim uvjetima, uz interindividualnu varijabilnost od 50 %, dok je pri uvjetima na pun želudac Maksimalno Tolerantna Doza dijeljena sa 10 uz interindividualnu varijabilnost do 30%.

Na osnovu svih navedenih rezultata, zahtjevi za razvoj nove formulacije su bili slijedeći:

1. razviti formulaciju sa nižom koncentracijom lijeka (10 mg/g umjesto 25 mg/g)
2. povećati bioraspodivnost
3. smanjiti interindividualnu varijabilnost
4. smanjiti utjecaj hrane (uvjeti pun/prazan probavni trakt)

Razvoj ne-standardnih formulacija se pojavio uporabom ekscipijenata koji mogu povećati topivost aktivne supstance.

Tako su istraživani ostali lipidni ekscipijensi za daljnje formulacije sa ciljem poboljšavanja koraka solubilizacija/apsorpcija lijeka. Naponi su bili usmjereni na "Lipidno-bazirane formulacije", koje mogu *in situ* tvoriti homogenu i finu emulziju ili mikroemulziju ili micelarnu otopinu, zahvaljujući površinsko aktivnim svojstvima ekscipijensa. Naravno, Miglyol pokazuje emulgirajuća svojstva, ali on tvori, u kontaktu s vodenim medijem, heterogenu i grubu emulziju (velike uljne kapljice makroskopski vidljive), što objašnjava rezultate *in vivo*.

"Lipidno-bazirane formulacije" su raspona od čistih ulja do mješavina koje sadrže značajne količine površinski aktivnih tvari i ko-otapala (veći polaritet). Prvo je određena topivost spoja (Ic) u iscrpnoj seriji lipida i određena su ostala farmaceutska ko-otapala.

Tri kategorije ekscipijenata su određene i izabrane za formulaciju spoja (Ic):

- Amfifilni ekscipijensi za primjenu kao otopine (Phosal 50PG, Labrasol), mogu se samo-emulgirati jednom kad su u kontaktu sa fiziološkim medijem (veličina kapljice 1-10 nm).
- Amfifilni ekscipijensi za primjenu kao polukrute matrice (Gelucire 44/14, Vitamin E TPGS) za solubilizaciju lijeka micelarizacijom (veličina kapljice < 20 nm).
- Smjesa lipidnog ekscipijensa (Miglyol 812N) pomiješanog sa površinski aktivnom tvari (Cremophor RH40 or EL) i ko-otapalom (Capryol 90); ova smjesa se može samo-mikroemulgirati *in-situ* sa gastro-intestinalnim sokovima (veličina kapljica < 20nm).

Svi kemijski pripravci izabranog ekscipijensa, kao i njihova fizikalno-kemijska svojstva i ostale glavne karakteristike, navedeni su u daljnjem tekstu.

U prikazanom radu, svi određeni prototipovi formulacija su procijenjeni sa stanovišta ponašanja *in vitro* u fiziološkim uvjetima, nakon razrjeđivanja i inkubacije sa simuliranim gastro-intestinalnim tekućinama. Ispitivani su slijedeći parametri: mikroskopsko/makroskopski aspekt dobivene disperzije čestica; određivanje solubiliziranih frakcija lijeka prije i nakon inkubacije formulacije (u prisutnosti ili bez prisutnosti intestinalnih enzima); evaluacija koloidalne stabilnosti disperzije nakon inkubacije.

Dobiveni rezultati omogućuju prvi pregled za identifikaciju prototipa formulacije potencijalno zanimljivog za proučavanje *in vivo*.

Slike

Slika 1: Vodena otopina spoja (Ic): učinak veličine filtera na ponovno dobivene frakcije spoja (Ic).

Slika 2: Lipidne formulacije spoja (Ic): učinak medija na koncentraciju spoja (Ic) nakon 2 sata agitacije na 37°C i filtracije (2 µm).

Slika 3: PK profil spoja (Ic) u formulaciji mikroemulzije kod 3 različita psa Beagle.

Slika 4: PK profil spoja (Ic) u Phosal 50PG formulaciji kod 3 različita psa Beagle.

Slika 5: PK profil spoja (Ic) u Labrafil/Labrasol formulaciji kod 3 različita psa Beagle.

Slika 6: PK profil spoja (Ic) u Miglyol 812N formulaciji kod 3 različita psa Beagle.

Formulacije prototipova

Uvod: Opis ekscipijenata

- 5 (i) Vitamin E TPGS (Eastman Chemicals):

Vitamin E TPGS (d- α -tokoferil polietilen glikol 1000 sukcinat) je u vodi topiv derivat vitamina E prirodnog izvora, ne-životinjskog porijekla.

- 10 (ii) Phosal 50PG (Aventis Nattermann)

Phosal 50PG je fosfatidilholin koncentrat sa najmanje 50% PC i propilen glikolom. Pripravak: Fosfatidilholin app. 56.8% Propilen glikol: app. 38% Mono/digliceridi iz suncokreta: app. 3% Masne kiseline iz soje: app. 2% Askorbil palmitate: app. 0.2%; Etanol: ad 100%.

- 15 Sintetiziranje polazeći od soja lecitina, pročišćen u Fosfoliponu i zatim solubiliziran u sustavu za tekuće podloge.

Nattermann Phospholipid GmbH također prodaje ostale fosfolipide koji su solubilizirani u različitim oblicima. Na primjer, Phosal[®] 53MCT, je oblik koji se sastoji od fosfatidilholina solubiliziranog u sustavu podloge koji sadrži kaprilno/kaprične trigliceride, alkohol, gliceril stearat, oleinsku kiselinu i askorbil palmitat. Sadržaj fosfatidilholina je oko 56 ± 3 % tež./tež.

- (iii) Labrasol (Gattefosse)

25 Labrasol[®] (Kaprilokaproil MacrogoI-8 Gliceridi) je zasićeni poliglikolizirani glicerid koji se sastoji od mono-, di- i triglicerida i od mono- i di- masnih kiselina polietilen glikola (PEG).

Ovo amfifilno ulje je biljnog i petrokemijskog porijekla i topivo je u vodi.

- 30 (iv) Labrafil (Gattefosse)

Labrafil[®] M 1944 CS (Oleinski Macrogol-6 Glicerid), amfifilno ulje disperzibilno u vodi (HLB 4), dobiveno od izabranih biljnih ulja velike čistoće. Ovaj ekscipijens dozvoljava povećanje lipofilnog karaktera prototipa formulacije sa ciljem poboljšanja solubilizacije aktivnih sastojaka u gastrointestinalnim sokovima formiranjem fine disperzije. Dodatno, ovaj materijal se miješa sa kolesterolom i fosfolipidima te prolazi kroz membrane ne-aktivnim mehanizmom (pasivnom difuzijom).

- (v) Gelucire (Gattefosse)

40 Gelucire[®] 44/14 (Lauroil Macrogol-32 Gliceridi) je zasćeni poliglikolizirani glicerid koji se sastoji od mono-, di- i triglicerida i od mono- i di-masnih kiselina polietilen glikola (PEG).

Gelucire[®] 44/14 je dobiven reakcijom hidriranog ulja iz palmiranih sjemenki sa PEG 1500.

45 (vi) Miglyol 812 je opisan kao određeno ulje ekstrahirano iz čvrste suhe frakcije endosperme *Coco nucifera* L. hidrolizom, frakcioniranjem dobivenih masnih kiselina i re-esterifikacijom. Sastoji se od smjese izuzetnih triglicerida masnih kiselina kratkih i srednjih lanaca, od kojih su najmanje 95% zasićene kiseline oktanonske (kaprilne) kiseline i dekanonske (kaprične) kiseline.

50 To je bezbojno do žućkasto ulje koje je praktički bez mirisa i okusa.

(vii) Cremophor RH40 je Polyoxyl 40 hidrirano ricinusovo ulje. Taj materijal je dobiven reakcijom etilen oksida sa hidriranim ricinusovim uljem. Dolazi kao bijela polukruta pasta koja se tali na 30°C. Ima vrlo slab karakterističan miris i blagi okus u vodenoj otopini.

55 (viii) Cremophor EL je Polyoxyl 35 ricinusovo ulje (Polioksietilen-glicertriricinolat, glicerol-polietileneglikol ricinoleate).

Taj materijal je dobiven reakcijom etilen oksida sa ricinusovim uljem (kvalitete koju propisuje German Pharmacopeia). Cremophor EL je blijedo žuta uljna tekućina (viskoziteta pri 25°C:700-850 cP) koja postaje prozirna na T>26°C. Ima slab, ali karakterističan miris i potpuno se pretvara u tekućinu zagrijavanjem do 26°C.

(ix) Capryol 90 je Propilen Glikol Monokaprilat

Taj materijal biljnog i petrokemijskog porijekla je netopiv u vodi.

5 Tekućina.

Podaci o topivosti

10 Prvi korak je bio odrediti topivost spoja (Ic) u iscrpnoj seriji lipida i ostalih farmaceutskih ko-otapala uključujući biljna uljna, lipidne komponente, površinski aktivne tvari hidrofilne komponente i fosfolipide. Zapisnik mjerenja topivosti je prikazan u dodatku.

Tabela 1 - Podaci o topivosti

Trgovački naziv	Kemijski opis	Topivost(mg/mL)
BILJNA ULJA		
Sojino ulje		31.8
Ulje kikirikija		7.2
LIPIDNI SASTOJCI		
Imwitor 988	Gliceril mono-dikaprilat	41.2
Imwitor 742	Gliceril mono-dikaprilat/kaprat	31.2
Miglyol 812	Kaprilno/kaprički trigliceridi	35.9
Labrafil M 1944 CS	Oleil-makrogol-6-gliceridi	30.3
TENZIDI		
Tween 80	POE monooleat	50.6
Cremonophor RH40	POE hidrirano ricinusovo ulje	80.6
Span 20	Sorbitan monooleurat	31.6
Span 85	Sorbitan trioleat	92.0
HIDROFILNI SASTOJCI		
PEG 400	Polietilen glikol 400	78.1
OSTALO		
Etanol		5.8
HP β -Cyclodextrin		0.05
Transcutol	Dietilen glikol monoetil eter	89.8

15

Tabela 2 - Dopunski podaci topivosti

Trgovački naziv	Kemijski opis	Topivost (mg/g)
BILJNA ULJA		
Kokosovo ulje		18.6
Ricinusovo ulje		16.1

Suncokretovo ulje		14.8
Sezanovo ulje		10.9
Maslinovo ulje		10.9
LIPIDNI SASTOJCI		
Crossential O94	Oleinska kiselina	19.6
Crossential LN 75	Linolenska kiselina	45.4
Edenor C8 98-100	Kaprilna kiselina	75.5
Myvacet 9-45	Destorani acetorani monogliceridi	54.8
Nsabee M 20	PG dikaprilat/dikaprat	47.7
Lauroglikol	PG monoaurat	28.5
Capryol 90	Polietilenglikol monokaprilat	56.6
TENZIDI		
Myrj 45	POE stearat	86.9
Brij 96	POE oleil eter	85.7
Labrasol	Kaprilokaproil makrogol-8 gliceridi	111.8
HIDROFILNI SASTOJCI		
PEG 1500	polietilen glikol 1500	< 10
Gelucire 44/14	lauroil makrogol-32 gliceridi	90.1
Gelucire 50/13	stearoil makrogol-32 gliceridi	78.5
FOSFOLIPIDI		
Phospholipon 90	Fosfatidilholine 93%	40
Phosal 40 MD	Fosfatidilholine 38 ± 1.5% u gliceril stearatu, sojinom ulju i estereu linoleinske kiseline	12.5
Phosal 75 SA	Fosfatidilholin 75 ± 3% u alkoholu, suncokretovom ulju, glicerol stearatu, kokosovom ulju i askorbil palmitatu	< 10
Phosal 50 PG	Fosfatidilholin > 50% u propilen glikolu	11.7
Phosal 53 MCT (nestabilni ekscipijens, nije preporučljiv, pogledaj daljni tekst)	Fosfatidilholin 56 ± 3% u trigliceridima kaprilne/kaprične kiseline, alkoholu, gliceril stearatu, oleinskoj kiselini i askorbil palmitatu	25.8

5 Nakon određivanja topivosti, sljedeći nam je korak bio izabrati nekoliko ekscipijenata koji dolaze u obzir za topivost aktivne supstance, ocijeniti njihovu registrabilnost i njihovu sposobnost da povećaju bioraspoloživost ljekovite supstance (poboljšanjem topivosti ili povećanjem apsorpcije).

Obzirujući se na treći kriterij, ekscipijensi su izabrani na osnovu:

1. njihovog amfifilnog karaktera (HLB>10) (Labrasol, Gelucire 44/14, Phosal 50PG, Vitamin E TPGS) zbog čega mogu solubilizirati lipofilnu aktivnu supstancu i mogu biti dispergirani ili otopljeni u gastrointestinalnim sokovima
 2. njihove sposobnosti u smjesi da daju mikroemulziju in situ nakon razrijedivanja u gastrointestinalnim sokovima zbog dobre kombinacije ulja, hidrofilnih tenzida (HLB>10) i lipofilnih ko-tenzida (HLB<10) (Miglyol 812 / Cremophor RH40 / Capryol 90).
- 15 Razmatrajući Phosal 53MCT, glavno djelovanje na fizikalnu stabilnost ekscipijensa dovodi do izbora Phosal 50PG kao alternative. Naravno, zapaženo odijeljivanje faza ekscipijensa nije samo zapaženo u šaržama Aventisa, već i u šaržama Nattermanna. Phosal 50PG je pokazao vrlo dobru fizikalnu stabilnost. Glavne značajke izabranih ekscipijensa su opisane u daljnjem testu:

Tabela 3 - Glavne značajke izabranih ekscipijensa

Trgovački naziv	Kemijski opis	Značajke	Topivost(mg/g)
Ekscipijensi koji mogu tvoriti emulziju ili micelarnu otopinu u kontaktu sa fiziološkim tekućinama			
Labrasol® (Gattefosse)	Kaprilokaproil makrogol-8 gliceridi	Tekućina/HLB 13 DMF/Europska monografija	111.8
Labrafil M 1944 CS (Gattefosse)	Oleinski makrogol-6 gliceridi	Tekućina/HLB 4 DMF/Europska monografija	30.3
Phosal® 50 PG (Natterman)	Fosfatidilholin ≥ 50% u propilen glikolu	Viskozna tekućina/amfifilna svojstva GRAS status	11.7
Gelucire® 44/14 (Gattefosse)	Lauril makrogol-32 gliceridi	Voskasta krutina/točke taljenja 44°C/HLB 14 GRAS status/Europska monografija	90.1
Vitamin E TPCS (Eastman)	Vitamin E d-α-tokoferol polietilen glikol 1000 sukcinat	Voskasta krutina/točke taljenja 38°C/HLB 13 GRAS status/USP monografija	100
Smjesa ekscipijenata koja može samo-emulgirati u kontaktu sa fiziološkim tekućinama			
Migiyol 812 (Condea)	Kaprilno/kaprični trigliceridi	Uljna faza/Masne kiseline: C ₈ i C ₁₀ GRAS status/Europska monografija	37.4
Capryol® 90 (Gattefosse)	Polietilenglikol monokaprilat	Ko-tenzid/tekućina/ HLB 6 Status dodatka hrani	56.6
Cremonophor RH 40	Polioksil 40	Tenzid/polukrutina/tekućina	80.6

(BASF)	hidrirano ricinusovo ulje	na 30°C, HLB 14-16, FDA inaktivni sastojci/USP monograf.	
--------	---------------------------	--	--

5 Opis prototipova

Uljne otopine i polukrute matrice(Binarne i Ternarne smjese)

Tabela 1- Opis izabranih prototipova

10

a) Prototip 1

Sastojak	Kemijski opis	Količina
Spoj (1c)		100 mg
Gelucire 44/14	lauril makrogol gliceridi	10g

b) Prototip 2

Sastojak	Kemijski opis	Količina
Spoj (1c)		100 mg
Labrasol	kapril kaproil makrogol gliceridi	6g
Labrafil1944CS	oleil makrogol gliceridi	4g

c) Prototip 3

Sastojak	Kemijski opis	Količina
Spoj (1c)		100 mg
Phosal 50 PG	Smjesa fosfolipida i propilen glikola	10g

d) Prototip 4

Sastojak	Kemijski opis	Količina
Spoj (1c)		100 mg
VitE TPCS	δ-alpha Tokoferil Polietilene Glikol 1000 Sukcinat	10g

Za Labrasol prototip, maksimalna količina Labrasola koja se može uključiti u prototip je 60% (tež./tež.) jer se pri većim količinama ističe rizik inkompatibilnosti sa želatinom kapsule. Formulacije sa većim sadržajem Labrasola se mogu koristiti sa kapsulama koje nisu načinjene od želatine. Da bi se završilo formiranje navedene formulacije, odlučeno je upotrijebiti Labrafil M 1944 CS, lipofilni sastojak (HLB 4) u količini od 40% (tež./tež.).

5 Samo-mikro emulgirajući sustav: Ulje/tenzid/ko-tenzid smjesa (pseudo temama smjesa)

Bilo koja formulacija koja sadrži par amfifilni tenzid/ko-tenzid dovodi do formiranja nekoliko micelarnih stanja. Naš cilj je bio razviti formulaciju prototipa koja može spontano formirati mikroemulziju sa fiziološkim tekućinama. Mikroemulzije se mogu definirati kao transarentne, izotropne, termodinamički stabilne tekućine. Stoga se mikroemulzije mogu razrijeđivati neograničeno. Transparentnost je posljedica njihove mikrostrukture koja se sastoji od mikrokapljica veličine < 100 nm.

Njihova glavna svojstva sa stanovišta farmacije su: velika moć solubilizacije praskaste ljekovite supstance; kapacitet razrijeđivanja; ostavljanje molekule micelarne otopine in situ; te kapacitet disperzije sa veličinom čestica koje dozvoljavaju lakšu apsorpciju.

Izbor ekscipijenata

Na osnovu literaturnih podataka i rezultata topivosti dobivenih sa ekscipijensima opisanima za formulacije mikroemulzija izabrani su slijedeći sastojci sa ciljem razvijanja prototipa mikroemulzije:

- uljna faza: Miglyol 812
- tenzid: Cremophor RH 40
- ko-tenzid: Capryol 90
- vodena faza: fiziološke tekućine

Pseudoternarni dijagram

Prikazani dijagram je načinjen tako da omogućava određivanje odnosa ekscipijenata koji mogu dati područje mikroemulgiranja. Mikroemulzije su kvarterni sistemi, njihov grafički prikaz zahtijeva trodimenzionalan prikaz. Naravno, da bi se pojednostavio prikaz korištenje pseudoternarni dijagram.

Za mikroemulziju se podrazumijeva daje pseudoternarna smjesa koju čine:

1. Vodena faza
2. Uljna faza (Miglyol 812N)
3. Tenzid /ko-tenzid (Cremophor RH 40 /Capryol 90)

Protokol:

Prvo, određenje odnos Tenzid/ko-tenzid: ispitivana su 4 različita odnosa (1:1; 2:1, 3:1 i 4:1). Za svaki odnos je određen pseudoternarni dijagram pomoću namještanja:

- Postotak uljne faze (20%, 40%, 60% i 80%)
- Postotak para Tenzid/ko-tenzid (100% manji od uljnog postotka)

Zatim je dodavana vodena faza, kap po kap. Postotak svakog "sastojka" je tako promijenjen nakon svakog dodavanja vode.

Promjena vizualnog aspekta od mutnog do prozirnog i obrnuto, pokazuje granice područja mikremulgiranja. Dodatno, mjerenje veličine kapljica prije i nakon razrijeđivanja (Coulter Nanosizer N4+) omogućava potvrđivanje formiranja mikroemulzije.

Pseudoternarni dijagram je dobiven bez aktivne supstance i zatim je ponovno izveden sa aktivnom supstancom.

Rezultati:

- Područje mikroemulzije je primjećeno pri odnosima Tenzid/ko-tenzid 3:1 i 4:1. (vidi dijagrame). U tim područjima je veličina kapljica oko 25 nm.

Područje mikroemulzije je dobiveno za niži početni postotak uljne faze (20%) bez obzira na odnos Tenzid/ko-tenzid (3:1 i 4:1) te sa većim udjelom vode (od 55 % do 86 %).

Inicijalni pripravak samo-mikroemulgirajućeg sustava je:

	Odnos 3:1	Odnos 4:1
Miglyol 812	20%	20%
Capryol 90	20%	16%
Cremophor RH 40	60%	64%

- 5 • Područje mikroemulzije je bilo isto sa ili bez aktivne supstance (koncentracija: 10mg/g). Veličina kapljica je bila identična, oko 25 nm.

Inicijalni pripravak samo-mikroemulgirajućeg sustava sa (Ic) je:

	Odnos 3:1	Odnos 4:1
Spoj Ic	1%	1%
Miglyol 812	20%	20%
Capryol 90	20%	16%
Cremophor RH 40	59%	63%

10

Formiranje mikroemulzije je potvrđeno izotropnom karakterizacijom.

Veličina čestica

- 15 Da bi se potvrdilo formiranje mikroemulzije, određivana je termodinamička stabilnost nakon čuvanja u agresivnim uvjetima i nakon velikog razrijeđivanja u vodi ili fiziološkim tekućinama.

Ispitivani su slijedeći uzorci:

- 20 • S/CoS Odnos 3:1: 86 % vode, 3 % uljne faze, 8 % Cremophor RH40 i 3 % Capryol 90
 • S/CoS Odnos 4:1: 86 % vode, 3 % uljne faze, 9 % Cremophor RH40 i 2 % Capryol 90

Stabilnost mikroemulzije je potvrđena mjerenjem veličine kapljica prije i nakon čuvanja u agresivnim uvjetima i nakon razrijeđivanja. Analiza (kvazi-elastično raspršivanje svjetlosti) je provedena na opremi Coulter Nanosizer N4+.

25 Čuvanje u agresivnim uvjetima

Uzorci su bili podvrgnuti agresivnim uvjetima: 2 tjedna na 50°C, temperaturni ciklusi između -15°C i +50°C tijekom 24 sata.

- 30 Rezultati veličine čestica (izraženi u nm) povezani sa indeksom polidisperzije, dobiveni nakon 2 tjedna čuvanja na 50°C su bili slijedeći:

	T0	Nakon 1 tjedna	Nakon 2 tjedna
Odnos 3:1	24 (0.255)	23 (0.255)	25 (0.244)
Odnos 4:1	22 (0.278)	22(0.219)	23 (0.233)

- 35 Rezultati veličine čestica (izraženi u nm) povezani sa indeksom polidisperzije, dobiveni nakon temperaturnih ciklusa su bili slijedeći:

	Prije	Nakon
Odnos 3:1	24 (0.255)	23 (0.227)
Odnos 4:1	22 (0.276)	23 (0.254)

Pri zadanim uvjetima nije primijećena varijacija veličine kapljica: struktura mikroemulzije nije bila osjetljiva na visoke temperature niti na temperaturne ispade.

Konačna formulacija sa Cremophor EL

5

Priprema smjese Miglyol 812 (tekućina), Cremophor RH40 (polukrutina na sobnoj temperaturi, (točka krutišta 28°C) and Capryol 90 (tekućina) traži zagrijavanje na 60°C da bi se dobila homogena otopina. Dodatno, zagrijavanje smjese moglo bi utjecati na kemijsku stabilnost spoja Ic.

10 Uzimajući u obzir ta dva podatka, bilo je potrebno zamijeniti Cremophor RH 40 sa Cremophor EL (iz iste kemijske skupine).

Cremophor EL, polioksil 35 ricinusovo ulje, je tekući tenzid: prilikom uporabe nije potrebno nikakvo zagrijavanje.

15 Provedena su dva testa u svrhu procjenjivanja Cremophor EL u usporedbi sa Cremophor RH 40: izrada pseudoternarnog dijagrama za tenzid/ko-tenzid odnos 3:1 i , test beskonačnog razrijedivanja.

Eksperimentalni rad na izabranim prototipovima

20 Priprema prototipova Priprema otopina spoja (Ic) (10 mg/g)

- Miglyol 812N (Condea, Batch 508)
- PEG 400-Batch 5056
- Phosal50PG (Aventis Nattermann, Batch 228188)
- 25 • Labrafil 1944CS (Gattefosse, Batch 15195)
- Labrasol (Gattefosse, Batch 22478)
- Mikroemulzija (Cremophor RH40, Capryol 90, Miglyol 812N)

30 Izvagana količina lijeka (50 mg) je dispergirana u ekscipijens (najviše do 5 g) te se držala pod mehaničkom mješalicom do potpunog otapanja. Otapanje lijeka u Phosalu 50PG je kritičan korak (5h) zbog male razlike između tražene koncentracije otopine (10 mg/g) i maksimalne topivosti Spoja IC u Phosal-u 50PG (11.5 mg/g).

Priprema polu-kruće matrice spoja (Ic) (10 mg/g)

- 35 • Spoj Ic
- Vitamin E TPGS (Eastman Chemicals, Batch 90001000)

40 Izvagana količina lijeka (50 mg) je dispergirana u rastaljeni ekscipijens (5 g) te se zatim držala pod mehaničkom mješalicom na 50-60°C do otapanja. Masa je zatim ulivena u kalup za izradu čepića i čuvana u hladnjaku preko noći. Za ispitivanje stabilnosti, rastaljena masa je stavljena u kapsule od čvrste želatine (veličina 1) i čuvana preko noći u hladnjaku. Zatim je uklonjena želatinozna obloga.

Ponašanje in vitro uz simulirane gastrointestinalne tekućine

45 Pripravak simuliranog medija

Za prikazano ispitivanje izabran je slijedeći simulirani medij:

- Gastrički medij USP, pH 1.2
- Intestinalni medij praznog želuca, pH 6.8 (ref. Dressman et al., Pharm. Res., 1998)
- 50 • Intestinalni medij punog želuca, pH 5 (ref. Dressman et al., Pharm. Res., 1998)

Tabela 2 - Pripravak simuliranog gastro-intestinalnog medija

Gastrički medij (G)

55	Kalijev klorid	2g
	Klorovodik 1N	100 ml
	Demineralizirana voda	qsp 1000 ml

Intestinalni medij punog želuca (IFed) Za 500 ml

60	Kalijev hidrogenfosfat	0.029M	1.97 g
	Natrijev hidroksid	qs pH 6.8	qs pH 6.8
	Natrij ev tauroholat	5mM	1.34 g

Lecitin	1.5 mM	0.58 g
Kalijev klorid	0.22 M	8.2 g
Sa ili bez pankreatina	10 g ili 0	5 g ili 0
Demineralizirana voda	qsp 1L	qsp500ml

5

Intestinalni medij praznog želuca (IFast) Za 500 ml

Octena kiselina		
Natrijev hidroksid	qs pH 5	qs pH 5
Natrijev tauroholat	15 mM	4.03 g
Lecitin	4mM	1.55 g
Kalijev klorid	0.19 M	7.08 g
Sa ili bez pankreatina	10 g ili 0	5 g ili 0
Demineralizirana voda	qsp 1L	qsp 500 ml

10

15 Eksperimentalni uvjeti i rezultati

Sve formulacije spoja (Ic) (400 mg) su razrijeđene 1:50 u gastričkom, intestinalnom mediju praznog ili intestinalnom mediju punog želuca (20 ml), zatim su inkubirani tijekom 2 sata na 37°C uz uvjete mehaničkog miješanja (300 okretaja na minutu). Koncentracija lijeka je određena pomoću HPLC prije i nakon filtracije (2 µm).

20

Određivanje koloidalne stabilnosti i svojstava samo-emulgiranja

Cilj ovog drugog dijela ispitivanja je bio procijeniti koloidalnu stabilnost i svojstva samo-emulgiranja otopine emulzija/mikroemulzija/micelarna otopina formulacije spoja (Ic) nakon inkubacije u GI mediju. Tako je uzorak filtriran na 2 µm (može zadržati uljne kapljice >2 µm, kao i kristale lijeka >2 µm) i zatim doziran pomoću HPLC. Veličina filtra (2 µm) je izabrana nakon ispitivanja sa različitim veličinama filtra (0.45, 2 i 5 nm) vodene otopine lijeka. Naravno, kako to prikazuje Slika 1, uporabom bilo koje veličine filtra (0.45, 2 i 5 µm) zamijećena je velika retencija ljekovite supstance, što upućuje na prisutnost kristala >5 µm. Veličina filtra (u ispitivanom rasponu) ne utječe na preostale frakcije, dok sastav medija drastično utječe. Konačno, filtrirana frakcija je aproksimativno 1% u gastričkom mediju, 2% intestinalnom mediju praznog želuca, 4.5-5.5% intestinalnom mediju punog želuca.

30

Podaci prikazani u tabeli u daljnjem tekstu i prikazani na slici u daljnjem tekstu, pokazuju da bilo koja ispitivana formulacija pokazuje poboljšana svojstva u usporedbi sa referencama (Miglyol 812N and PEG400) potvrđujući sposobnost izabranih ekscipijensa da samo-emulgiraju u prisutnosti GI tekućina. Mikroemulzije (3:1 i 4:1), micelarna otopina dobivena sa Vit E TPGS i emulzija dobivena sa Phosal 50PG su bile najhomogeniji i najstabilniji sustavi u bilo kojem mediju. Nanokristali su bili stabilni u intestinalnom mediju, dok je do "flokulacije" dolazilo u gastričkom mediju dovodeći tako do totalne retencije lijeka na filtru. Emulzija dobivena sa Labrafil/Labrasol i Gelucire 44/14 pokazuje nakon filtriranja koncentraciju lijeka u rasponu 20-60% (Labrafil/Labrasol) i 40-90% (Gelucire 44/14). Za sve nove formulacije, nije primjećen učinak hrane (pH, koncentracija lecitina i žučnih soli) osim za Labrafil/Labrasol.

40

Tabela 3 -Spoj (Ic) (µg/mL) otkriven nakon filtracije (2 nm) nakon prethodne inkubacije sa GI medijem (također pogledaj sliku 1

Ekscipijens /Medij	Lijek	PEG 400	Gelucire 44/14	Labrafil/ Labrasol	Miglyol	Phosal 50PG	Mikroemulzija Cremophor / Capryol 3/1	Mikroemulzija Cremophor / Capryol 4/1

Teoretska koncentracija	200µg/ml							
Gastrički	1.9	58.3	182.2	84.1	0	188.0	188.3	189.3
Intestinalni punog želuca pH5	8.8	20.5	90	123.6	2.3	177.0	187.1	194.2
Intestinalni praznog želuca pH6.8	4.2	14.5	118.4	39.1	0.6	175.7	198.8	195.6

Zaključak ponašanja in vitro sa GI tekućinama

Opći zaključak se odnosi na svojstva samo-emulgiranja i koloidalne stabilnosti formuliranog lijeka, sve ispitivane formulacije pokazale su poboljšano ponašanje u odnosu na reference (Migivol 812N and PEG 400), potvrđujući sposobnost izabranih ekscipijenata da samo-emulgiraju u prisutnosti GI tekućina. Mikroemulzije (3:1 i 4:1), emulzija dobivena sa Phosal 50PG i micelarna otopina dobivena sa Vit E TPGS su se pokazale najhomogenijima i najstabilnijim sustavima u bilo kojem mediju. Za sve nove formulacije nije primijećen učinak pun/prazan želudac na koloidalnu stabilnost, osim za Labrafil/Labrasol, gdje se filtrirana frakcija lijeka smanjuje sa 60 na 20% u intestinalnom mediju praznog želuca.

Kod ljudi je razumljivo da prilikom izbora odgovarajuće dnevne doze treba uzeti u obzir težinu pacijenta, opće stanje zdravlja, njegovu dob i sve ostale faktore koji mogu utjecati na liječenje. Povoljno, pripravci se izrađuju tako da dozirna jedinica sadrži od 0.1 do 50 mg aktivnog sastojka.

Medu derivatima azetidina opće formule (Ia) ili (Ib), slijedeći proizvodi su posebno povoljni:

- 1-[bis(4-klorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonyl)metilen]azetidin);
- N-{1-[bis(4-klorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-pirid-3-ilmetilsulfonamid;
- N-{1-[bis(4-klorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-(3,5-difluorofenil)metilsulfonamid.

Razumljivo je da su pripravci prema izumu, a koji sadrže navedene proizvode, posebno povoljni.

Alternativno, tamo gdje je uveden drugi aktivni sastojak, pripravak može sadržavati 0.2 to 50 mg u slučaju kada je dodani sastojak sibutramin. Naravno, ta količina može biti po izboru niža i može varirati od 0.2 to 10 mg.

U slučaju kada je dodana supstanca L-dopa, pripravak može sadržavati od 100 to 300 mg tog drugog aktivnog sastojka, povoljno je 250 mg.

Stabilizatori mogu biti, na primjer, antioksidansi izabrani pojedinačno između a-tokoferola, askorbil palmitata, BHT (butil hidroksitoluena), BHA (butil hidroksianisola), propil galata ili jabučne kiseline, na primjer;

Konzervansi mogu biti, samo kao primjer, izabrani između natrijevog metabisulfit, propilen glikola, etanola ili glicerina;

Među sredstvima za namještanje viskoznosti, mogu se spomenuti, na primjer, lecitini, fosfolipidi, propilen glikol alginat, natrijev alginat ili glicerol;

Sredstva koja mogu mijenjati organoleptička svojstva pripravka su, na primjer, jabučna kiselina, vinska kiselina, glicerol, vanilija ili mentol.

Kada se koriste takvi aditivi, oni mogu činiti od 0.001% do 5% tež. ukupnog pripravka.

Prema prikazanom izumu, farmaceutski pripravak se može dobiti miješanjem, kada je to odgovarajuće, osnovnih ekscipijenata (nakon zagrijavanja ako je to neophodno, u slučaju krutih ili polukrutih ekscipijenata), te zatim, ako je to neophodno, miješanjem s ostalim aditivima, nakon čega slijedi dodavanje derivata azetidina opće formule (Ia) ili (Ib) te, kada je to odgovarajuće, dodaje se aktivni sastojak koji može pojačati učinke derivata azetidina opće formule (Ia) ili (Ib), te se smjesa miješa dok se ne dobije homogena smjesa.

Korištenje navedenih postupaka je detaljnije opisano u primjerima.

Pripravci prema izumu, mogu se dobiti tekućem, krutom ili polukrutom stanju.

Navedeni pripravci su posebno prikladni u obliku tvrdih ili mekih želatinoznih kapsula ili u obliku oralne otopine.

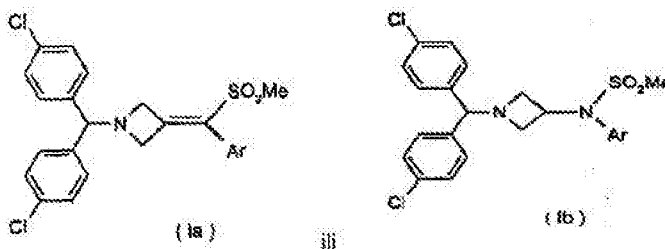
Pripravci prema izumu su posebno povoljni zbog svoje dobre stabilnosti, fizikalne i kemijske, te zbog poboljšane bioraspodivnosti koju navedeni pripravci omogućuju prilikom oralne primjene derivata azetidina opće formule (Ia) ili (Ib).

Prema slijedećoj alternativni izuma, preferirani pripravci u skladu sa navedenim u tekstu, a koji sadrže najmanje jedan aktivni sastojak opće formule (Ia) ili (Ib), mogu se primijeniti prije, istovremeno ili nakon primjene aktivnog sastojka koji može pojačati učinke derivata azetidina opće formule (Ia) ili (Ib).

Razumljivo je da prezentirano pakiranje sadrži, s jedne strane, preferirani pripravak prema izumu kako je to navedeno u tekstu, te s druge strane, pripravak koji sadrži aktivni sastojak koji može pojačati učinke derivata azetidina opće formule (Ia) ili (Ib), a koji je također unutar dosega navedenog izuma. Također je razumljivo da prezentirana pakiranja mogu sadržavati, kao pripravak koji može pojačati učinke derivata azetidina opće formule (Ia) ili (Ib), pripravke koji sadrže sibutramin, ili sadrže sredstvo koje aktivira dopaminsku neurotransmisiju u mozgu.

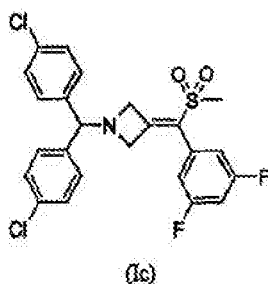
PATENTNI ZAHTJEVI

- 10 1. Stabilni farmaceutski pripravak, **naznačen time**, da sadrži najmanje jedan derivat azetidina opće formule:



u kojoj Ar označava aromatsku ili heteroaromatsku skupinu po izboru supstituiranu s jednom ili više skupina (C₁-C₄)alkil, halogen, NO₂, CN, (C₁-C₄)alkoksi ili OH, po izboru u kombinaciji s nekim drugim aktivnim sastojkom koji može pojačati učinke derivata azetidina opće formule (Ia) ili (Ib), u sustavu koji sadrži:

- 15 (i) fosfolipid, ili
(ii) kombinaciju Miglyol, Capriol i Cremophor.
2. Farmaceutski pripravak prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da najmanje jedan derivat azetidina je



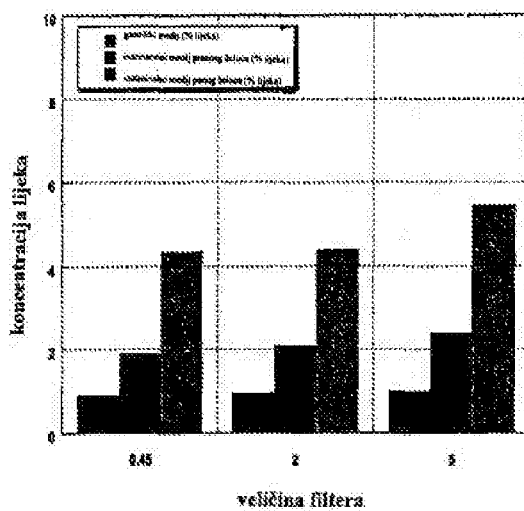
3. Farmaceutski pripravak prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da formulacija sadrži do 200 mg derivata azetidina per g.
4. Farmaceutski pripravak prema bilo kojem zahtjevu 1 do 3, **naznačen time**, da nadalje sadrži dodatne aditive izabrane između stabilizatora, konzervansa, sredstava za namještanje viskoznosti ili sredstava koja mogu, na primjer, modificirati organoleptička svojstva.
5. Farmaceutski pripravak prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da je aktivni sastojak izveden od azetidina, prisutan u iznosu od 0.01 do 70% težinski u odnosu na ukupan pripravak.
6. Postupak pripreme pripravka prema jednom od zahtjeva od 1 do 5, **naznačen time**, da je pripremljena, gdje je to odgovarajuće, smjesa osnovnih ekscipijenata, nakon zagrijavanja, ukoliko je to neophodno, u slučaju krutih ili polukrutih ekscipijenata, te zatim, ukoliko je neophodno, umiješaju se dodatni aditivi, te se zatim doda derivat azetidina kako je određen u zahtjevu 1 i gdje je to odgovarajuće, dodaje se aktivni sastojak koji može pojačati učinke derivata azetidina opće formule (Ia) ili (Ib), određenih u zahtjevu 1, te se podvrgne stalnom miješanju da bi se dobila homogena smjesa.
7. Prezentirano pakiranje, **naznačeno time**, da sadrži pripravak prema zahtjevima 1 ili 2 i pripravak koji sadrži aktivni sastojak koji može pojačati učinke derivata azetidina određenih u zahtjevu 1.
8. Prezentirano pakiranje prema zahtjevu 7, **naznačeno time**, da je aktivni sastojak koji može pojačati učinke derivata azetidina sibutramin.
9. Prezentirano pakiranje, **naznačeno time**, da sadrži pripravak prema zahtjevu 1 ili 2 i pripravak koji sadrži sredstvo koje aktivira dopaminsku neurotransmisiju u mozgu.

SAŽETAK

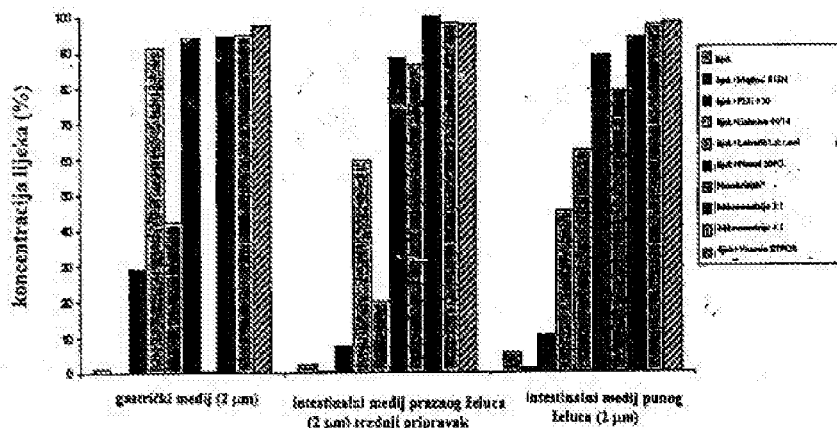
Emulgirajući sustavi koji sadrže derivate azetidina. Prikazani izum se odnosi na nove formulacije derivata azetidina za oralnu primjenu.

SLIKA 1:

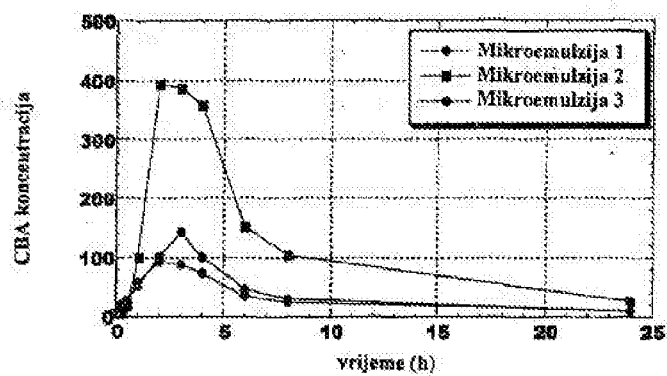
(Ic) koncentracija nakon inkubacije u gastro-intestinalnom mediju
(veličina filtera: 0.45-2-5)



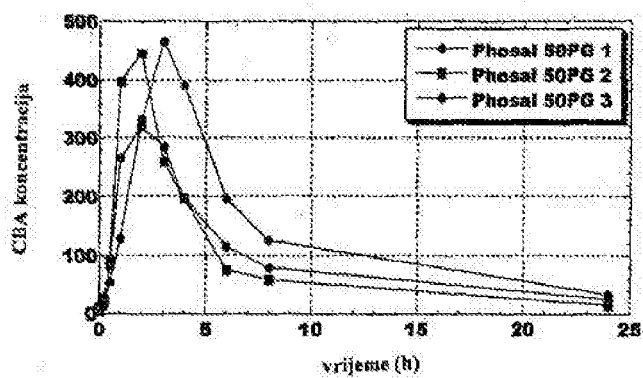
SLIKA 2:



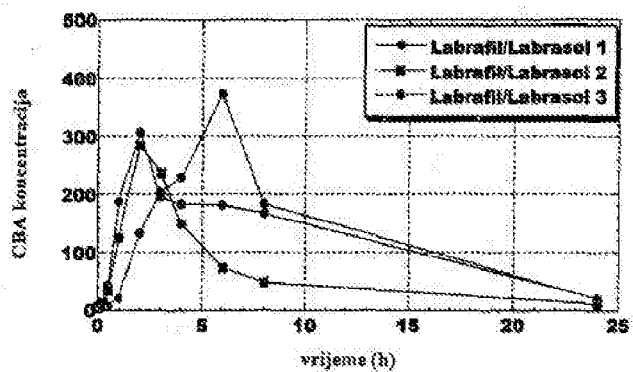
SLIKA 3:



SLIKA 4:



SLIKA 5:



SLIKA 6:

